Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg
Vorstand: Prof. Dr. phil. et med. F. Flury.

Beiträge zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkung des Oleanders.

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

BAYER. JULIUS - MAXIMILIANS - UNIVERSITÄT WÜRZBURG

zur

ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

vorgelegt von

Heinrich Hartwig

aus

Wilhelmshaven.

1931

Druck von Gebrüder Memminger Würzburg

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Referent:
Prof. Dr. phil. et med. Ferdinand Flury.

Einleitung.

Seit langer Zeit ist bekannt, daß der Oleander, (Nerium Oleander L.) oder Rosenlorbeer, dessen Heimat das Mittelmeergebiet ist und der sich in Deutschland häufig als Zierstrauch findet, in allen seinen Teilen starke Gifte enthält. In den bisherigen Veröffentlichungen wurden vorwiegend Vergiftungsfälle an Menschen und Tieren beschrieben. Nur vereinzelt findet man in der älteren Literatur Angaben über eine therapeutische Verwendung der Droge. So wurde u. a. der Milchsaft des Oleander gegen Hautkrankheiten angewandt.

Eine der ersten Arbeiten über das wirksame Prinzip im Rosenlorbeer lieferte Pelikan [1]), nachdem vor ihm schon Kurzak [2]) die Einwirkung des Oleanders auf die Herzbewegung, besonders das rasche Erlöschen der Herztätigkeit beobachtet hatte. Pelikan führte die starke Giftwirkung der Droge auf das darin enthaltene gelbe Harz zurück.

Den ersten Beitrag zur Chemie des Oleanders lieferte Betelli [3]). Er konnte das von ihm aus der Droge isolierte Oleandrin aber nur als gelblichen kaum kristallinen Stoff gewinnen. Einen sehr wichtigen Fortschritt in der Kenntnis der Oleandergifte brachte erst die Arbeit Schmiedebergs [4]): „Über die wirksamen Bestandteile des Oleanders". Er stellte fest, daß die Giftstoffe der Droge in ihren pharmakologischen Wirkungen in nahen Beziehungen zu den Herzgiften der Digitalisgruppe stehen. Das von ihm dargestellte Neriin besaß alle Eigenschaften seines Digitalins. Schon Schm. fand, daß sich Neriin beim vorsichtigen Kochen mit sehr verdünnten Mineralsäuren in Glucose und einen harzartigen Körper spaltete, der in Aussehen, Reaktionen und Wirkungen dem entsprechenden Spaltungsprodukt des Digitalins, dem Digitaliresin glich.

Während nun in der Folgezeit die Digitalisblätter und andere zu dieser Gruppe gehörende Drogen zum Gegenstande sehr zahlreicher u. z. T. sehr eingehender Untersuchungen gemacht wurden, ist der Oleander ziemlich vernachlässigt worden. Von Interesse sind in der Zwischenzeit nur einige Versuche, das Ole-

---

[1]) C. r. **62**, 237 (1866).
[2]) Z. d. k. k. Ges. d. Ärzte, Wien 1859.
[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **8**, 1197 (1875).
[4]) Arch. exp. Path. u. Pharmakol. **16**, 149 (1883).

anderblatt und seine galenischen Zubereitungen in die Therapie einzuführen. Hier interessieren besonders „Therapeutische Mitteilungen über Oleanderpräparate" von Oefele [5]). Nach etwa achtjährigen Erfahrungen mit Oleander kommt der Verfasser zu dem Ergebnis, daß die Oleanderglucoside mindestens ebenso wertvoll für die Therapie sind wie die Digitalisstoffe. In der Arbeit werden eingehende Angaben über Wirkung, Indikationen und Dosierungen der Droge bei der Anwendung am Menschen gemacht.

Seit den Veröffentlichungen Schmiedebergs verflossen rund 35 Jahre, ehe die Droge selbst wieder einer pharmakologischen Untersuchung unterzogen wurde. 1918 teilte W. Straub [6]) seine Befunde über „Die Mengen der digitalisartig wirkenden Substanzen im Oleanderblatt und die Art ihres natürlichen Vorkommens" mit. Auf seine Ergebnisse wird später noch des öfteren eingegangen werden. Einige Jahre später faßt Straub [7]) seine Eindrücke über die Droge nochmals zusammen: Str. untersuchte die Oleanderblätter auf ihre mögliche therapeutische Brauchbarkeit, da Anzeichen bestanden, daß sie in ihrer Herzwirkung eine größere Annäherung an die Digitalis purpurea erlaubten als die sonstigen Ersatzstoffe. Die gleichzeitige rein chemische Aufarbeitung im wissenschaftlichen Laboratorium von C. F. Boehringer Mannheim lieferte mindestens acht herzwirksame Stoffe von den verschiedensten Wirkungsgraden und zwar je nach der Abstammung der Blätter in ganz verschiedenen quantitativen Mischungsverhältnissen, so daß für diese Droge jedenfalls kein Bedürfnis besteht, sie „der Therapie zuzuführen".

Seit dem Erscheinen der Mitteilungen von W. Straub ist die Kenntnis der Chemie der Oleandergifte durch wichtige Arbeiten von A. Windaus und K. Westphal („Über das Oleandrin") [8]) und von Tauber u. Zellner [9]) („Zur Chemie des Oleanders") bereichert worden.

Nach den Untersuchungen von Tauber und Zellner ließen sich aus den Oleanderblättern mindestens drei Glucoside, ein amorphes und zwei kristallisierte, isolieren. Das Hauptglucosid gab Reaktionen der Digitalisstoffe (mit KBr und H_2SO_4 und mit eisensulfathaltiger H_2SO_4) und schien mit dem „Oleandrin VI"

---

[5]) Pharmaz. Zentralhalle **34**, 1893.
[6]) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **82**, 327 (1918).
[7]) Dtsch. med. Wchschr. 1922, 792 Fußnote.
[8]) Nachr. d. Ges. d. Wiss. Göttingen, mathem. naturwiss. Kl. 1925, S. 78—80.
[9]) Arch. d. Pharm. Bd. **264**, 689 (1926).

von Boehringer identisch zu sein, das auch von Straub (s. o.) pharmakologisch untersucht worden war.

Eine weit wichtigere chemische Beziehung des Oleanders zur Digitalis ergab die oben erwähnte Arbeit von A. Windaus und K. Westphal. Die Verfasser untersuchten kristallisiertes Oleandrin (hergestellt von C. F. Boehringer Mannheim) und fanden, daß dieses bei der Hydrolyse mit verdünnter Säure ein Aglukon lieferte, das vollkommen identisch war mit Digitaligenin. Kiliani [10]) erhielt das Digitaligenin bei der Hydrolyse von Digitalinum verum, einem Glucosid der Samen von Digitalis Purpurea. Digitaligenin kann ferner durch weitere Wasserabspaltung aus den Hydrolysenprodukten zweier Glucoside der Digitalisblätter, nämlich von Gitoxin und Gitalin erhalten werden. Windaus [11]) hat auf den so nachgewiesenen chemischen Zusammenhang später nochmals hingewiesen. Nach ihm kann die hydrolytische Spaltung des Oleanders folgendermaßen formuliert werden:

1. $C_{30}H_{46}O_9 + H_2O = C_{23}H_{34}O_5 + C_7H_{14}O_5$
   Oleandrin — Gitoxigenin — Digitalose
2. $C_{23}H_{34}O_5 = C_{23}H_{30}O_3 + 2\,H_2O$
   Gitoxigenin — Digitaligenin

Man könnte vermuten, daß eine solche chemische Verwandtschaft der Oleander- und Digitalis-Glucoside auch nahe Beziehungen in pharmakologischer Hinsicht bedingen würde. Es bestehen aber sicher auch gewisse Unterschiede; z. B. hat W. Straub [12]) ermittelt, daß 1 g Oleandrin etwa 450.000 Froschdosen enthält, während die Digitalisglucoside Gitoxin und Gitalin nur etwa 100.000 F. D. in 1 g enthalten; Digitoxin ca. 250 000 F. D. in 1 g. Andererseits hat W. Straub [13]) gezeigt, daß das Oleandrin hinsichtlich seiner Resorbierbarkeit dem „Gitalin" sehr nahe steht. Dieses Präparat enthält im wesentlichen die Glucoside der sogenannten Gitalingruppe, d. h. Gitoxin und Gitalin cristallisatum. Eine Ähnlichkeit zwischen Oleandrin, Gitoxin und Gitalin besteht also in pharmakologischer Beziehung hinsichtlich der Resorbierbarkeit, in chemischer Beziehung hinsichtlich der Spaltbarkeit in Digitaligenin. Es liegt nun die Frage nahe, ob das Oleanderblatt auch Bestandteile enthält, die dem Digitoxin der Digitalisblätter chemisch und pharmakologisch nahe stehen. Bekanntlich unterscheidet sich Digitoxin von den andern Digitalisglucosiden, Gitoxin, Gitalin und Digitalin dadurch, daß es außerordentlich fest

---

[10]) Arch. d. Pharm. **252**, 26 (1914).
[11]) Arch. d. exp. Path. u. Pharm. **135**, 253 (1928).
[12]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **82**, 530 (1918).
[13]) Ebenda Bd. **80**, 72 (1916).

am Herzen haftet und für die sogenannte Kumulation der Digitalis hauptsächlich verantwortlich zu machen ist.

Die folgenden Untersuchungen sollten daher einmal quantitativen Fragen der Oleanderpharmakologie gelten und die von W. Straub erhobenen Befunde in gewissen Richtungen ergänzen. Zu diesem Zwecke sollten Oleanderblätter verschiedener Herkunft nach verschiedenen Methoden extrahiert werden, die Wirksamkeit dieser Extrakte am Frosch bestimmt und die Ergebnisse untereinander und mit den Ergebnissen Straubs verglichen werden. Ferner sollte auch die qualitative Seite der Wirkung des Oleander berücksichtigt werden, besonders um etwa vorhandene Beziehungen zu den pharmakologischen Wirkungen des Digitoxins feststellen zu können. Hierfür kamen neben gewissen Versuchen an Warmblütern besonders Versuche am isolierten Froschherzen in Betracht.

Besprechung der eigenen Versuche.

Für die Versuche wurden drei verschiedene Sorten von Blättern benutzt: 1. Blätter, die im Oktober 1930 in Neapel geerntet waren und innerhalb einer Woche in frischem Zustande nach Würzburg kamen. Diese Blätter hatten einen Wassergehalt von ca. 66%. Sie wurden nach Zerkleinerung teils an der Luft bei Zimmertemperatur, teils im Faust-Heim-Apparat bei 35° getrocknet und nach guter Durchmischung zu den Versuchen verwendet. Diese Blattsorte wird im folgenden als Blattsorte I bezeichnet. 2. Aus dem Drogenhandel bezogene ganze, trockene Blätter, die vom Gardasee stammten. Sie werden im folgenden als Blattsorte II bezeichnet. 3. Frische Blätter aus einer Würzburger Gärtnerei, als Blattsorte III bezeichnet.

Versuche mit Blattsorte I.

Für die Auswertung der verschiedenen Extrakte wurde die sogenannte zeitlose Methode nach Houghton-Straub angewandt, die sich von den zahlreichen Methoden, die bei der Auswertung der Digitalis benutzt wurden, am besten bewährt hat. Die Versuche wurden an unterfränkischen männlichen Grasfröschen im Gewichte von 25—50 g (nur ausnahmsweise über 50 g) ausgeführt. Einige Stunden vor der Einspritzung wurden die Frösche in den Versuchsraum gebracht und genau gewogen. Die Einspritzungen wurden vom Maule aus in den Brustlymphsack vorgenommen. Zur Injektion wurde eine geeichte Tuberkulinspritze verwendet, die es erlaubte, 0,01 ccm gut abzuschätzen.

Die Vergiftungserscheinungen waren die gleichen wie sie nach Verabreichung von Digitalis auftreten. Kurze Zeit nach der

Injektion zeigten die Frösche Unruhe und vermehrte Hautsekretion. Später traten Lufthunger und Lähmungssymptome auf, so daß einige Frösche stundenlang Rückenlage ertrugen (in einzelnen Fällen sogar bis zu 24 Stunden). Neben dem Lufthunger, der sich plötzlich durch weites Aufreißen des Maules äußerte, wurde besonders häufig ein Krampf der hinteren Extremitäten auf Berührung hin beobachtet. Der Tod der Versuchstiere erfolgte in den meisten Fällen 1—3 Stunden nach der Injektion. Nur wenige Frösche starben später, maximal nach 20 Stunden. Die Ventrikel der toten Tiere standen in Systole, bezw. kontrahierten sich nach Eröffnung des Thorax. Die Resultate werden im folgenden in der üblichen Weise in Froschdosen (F. D.) angegeben, wobei eine Froschdosis gleich der tödlichen Dosis für 1 g Froschgewicht ist.

Straub [14]) hatte bei seinen Untersuchungen gefunden, daß schon in einen 4%igen wässrigen Kaltextrakt der Blätter nahezu die gesamte Menge wirksamer Substanz einging. Es enthielt dabei 1 ccm dieses Extraktes 220 Froschdosen.

Als nun in entsprechender Weise 4 g der Blattsorte I mit 100 ccm Wasser sechs Stunden lang geschüttelt wurden, enthielt der Auszug in 1 ccm nur 60 F. D. Eine Wiederholung des Versuches lieferte dasselbe Ergebnis: 1 ccm = 60 F. D. Nach Abpressen des Extraktes wurde der Blätterrückstand nochmals mit 100 ccm Wasser 6 Stunden lang geschüttelt. Dieser zweite Kaltextrakt enthielt in 1 ccm 25 F. D. Der Blätterrückstand wurde nun weiterhin mit 100 ccm 50%ig. Alkohols 24 Stunden im Brutschrank bei 35° digeriert. Dieser 3. Extrakt enthielt in 1 ccm 50 F. D. Nachdem der Blattrückstand mit 100 ccm 96%ig. Alkohols wiederum 48 Stunden im Brutschrank digeriert worden war, enthielt diese 4. Fraktion nur noch geringe Mengen wirksamer Stoffe. Am ganzen Frosche konnte kein Herzstillstand erzielt werden, daher wurde diese Fraktion am isolierten Froschherzen, das nach Straub 100mal empfindlicher ist als der ganze Frosch, ausgewertet. Schätzungsweise erhielt diese Fraktion in 1 ccm höchstens 10 F. D. Bei Berechnung des Gesamtergebnisses wurde die im Preßrückstand jeweils zurückbleibende Extraktmenge berücksichtigt und so bei Blatt I eine Ausbeute von etwa 14.000 F. D. für 4 g Droge erhalten.

Das Ergebnis dieser Versuche deckt sich nicht mit den Befunden Straubs, der schon durch die beiden Wasserextraktionen

---

[14]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **82**, 327 (1918).

eine Erschöpfung der von ihm verarbeiteten Droge (sizilianische Oleanderblätter) erzielte. Es mußte also in der Blattsorte I noch ein in Wasser schwer löslicher Bestandteil vorhanden sein, da die wässrigen Extrakte nur etwa die Hälfte der vorhandenen Wirksamkeit aufzunehmen schienen. Es wurde nun geprüft, ob der Rest nicht schon durch geringere Mengen Alkohol aufzunehmen war. Wurde nach einer Kaltwasserextraktion (4 g Blätter auf 100 ccm Wasser) der Blattrückstand mit 40 ccm 50%ig. Alkohol auf der Maschine geschüttelt, so enthielt dieser 2. Extrakt in 1 ccm 160 F. D. Insgesamt wurden so aus 4 g Droge 12.000 F. D. erhalten.

Parallel mit diesem Versuch wurde eine entsprechende zweite Extraktion mit 40 ccm 96%ig. Alkohol vorgenommen mit dem Ergebnis, daß dieser 2. Extrakt ebenfalls 160 F. D. pro ccm entsprechend einer Gesamtausbeute aus 4 g Droge von etwa 12.000 F. D. enthielt.

Um diese Löslichkeitsverhältnisse weiterhin zu klären, wurden Tinkturen mit 50%ig. und 100%ig. Alkohol angesetzt und entspr. der Herstellung der Tinct. Digitalis D. A. B. VI. je 10 g fein zermahlener Droge mit 100 g 50%ig., bezw. abs. Alkohol 8 Tage unter häufigem Umschütteln digeriert. Nach Abpressen wurden die Tinkturen mit 1 Teil (Tinct. mit 50%ig.) bezw. mit 3 Teilen (Tinct. mit abs. Alkohol) Froschringer verdünnt und diese 25% Alkohol enthaltende Emulsion am Frosch ausgewertet. Die hellgelbe Tinktur mit 50% Alkohol enthielt im ccm 400 F. D. entspr. etwa 4.000 F. D. pro g Droge. Die dunkelgrüne Tinktur mit abs. Alkohol ergab dagegen nur 240 F. D. im ccm oder 3.000 F. D. im g Droge. Hierdurch wurde erwiesen, daß verdünnter Alkohol als bestes Extraktionsmittel für diese Droge anzusehen ist.

Straub fand bei seiner Droge auch, daß bezüglich der Ausbeute, technischen Reinheit und Haltbarkeit die Extraktion mit 50%ig. Alkohol die zweckmäßigste pharmazeutische Behandlungsart wäre. Vielleicht läßt sich die anscheinend geringere Wirksamkeit der Tinktur mit abs. Alkohol dadurch erklären, daß bei der Verdünnung der Tinktur mit Froschringer ein Teil der wirksamen Bestandteile durch das ausfallende Chlorophyll adsorbiert wird und dann nicht oder nur verzögert zur Resorption gelangt.

Es war nun noch zu prüfen, wie sich die Ausbeute bei Verwendung von Infusen der Droge stellte. Ein 4%ig. Infusum D. A. B. VI enthielt in 1 ccm 40 F. D. entspr. 1.000 F. D. aus 1 g Blättern, ein 2%ig. Infusum D. A. B. VI in 1 ccm 30 F. D. entspr.

1.500 F. D. aus 1 g Blättern. Demnach schienen in das 2proz. Infus relativ mehr wirksame Stoffe einzugehen als in das 4%ige.

Da Straub beim Erhitzen des Oleanderkaltextraktes einen Titersturz beobachtete, wurde auch der 4%ige Kaltextrakt der Blattsorte I daraufhin geprüft. Bei ½stündigem Erhitzen auf dem Wasserbade enthielt dieser Auszug im ccm scheinbar 50 F. D. Dieser Titersturz stimmt wohl praktisch mit den Befunden Straubs überein, der eine Abnahme der Wirksamkeit von 10% feststellte.

Aus den bisherigen Untersuchungen über die Blattsorte I, schien hervorzugehen, daß ein Unterschied dieser Droge gegenüber dem Material Straubs in der schwereren Wasserlöslichkeit ihrer wirksamen Bestandteile bestand. Straub [16]) hat nun durch seine Untersuchungen über das in Wasser schwerlösliche Oleandrin wahrscheinlich gemacht, daß die Löslichkeit dieses Stoffes durch den Gehalt der Droge an einem Phenolglucosid bewirkt wird. Es wäre möglich, daß in der Blattsorte I, verhältnismäßig wenig von diesem Phenolglucosid vorhanden wäre. Untersuchungen darüber wurden nicht angestellt mit Rücksicht auf die relativ geringe Menge der zur Verfügung stehenden Droge.

Wenn aber nach dem Ergebnis der fraktionierten Extraktion in der Blattsorte I wirklich ein besonders hoher Anteil nur in Alkohol löslicher Bestandteile vorhanden sein sollte, so mußte bei Soxhlet-Extraktion mit abs. Alkohol die höchste Gesamtausbeute zu erzielen sein. Heffter und Joachimoglu [17]) erhielten mit dieser Methode bei Digitalisblättern die höchsten Wirkungswerte. Straub [16]) konnte dagegen beim Oleander nur etwa 50% der Gesamtwirksamkeit erhalten.

In der Tat wurde durch 8 stündige Extraktion von Blättern der Sorte I im Soxhletapparat (Buschaufsatz) mit siedendem absolutem Alkohol eine hohe Ausbeute, nämlich 1 g = 4000 F. D. erzielt.

Versuche mit der Blattsorte II.

Während die Befunde über die Blattsorte I in wesentlichen Punkten von den Ergebnissen Straubs abwichen, zeigte es sich, daß die von der Firma Caesar u. Loretz (Halle a. S.) bezogene Blattsorte II (Handelsdroge) (vom Gardasee stammend) in ihren wirksamen Bestandteilen weitgehend mit dem von Straub verarbeiteten Material übereinstimmte. Die unzerkleinerten, trocke-

---

[16]) Straub, a. a. O.

[17]) Heffter u. Joacchimoglu, „Soxhlet-Extraktion von Digitalisblättern", Berl. klin. Wchschr. **54**, 669 (1917).

nen Blätter wurden fein zermahlen und dann zur Anfertigung der verschiedenen Extrakte verwendet. Die Versuchsbedingungen waren genau die gleichen wie bei der Verwendung der Blattsorte I. Zunächst wurde die Droge wieder einer fraktionierten Extraktion unterworfen. Schon der erste 4%ige Kaltwasserextrakt ergab nach 4 Stunden Schüttelung die im Vergleich zur Blattsorte I sehr hohe Wirksamkeit von 200 F. D. pro ccm. 1 g Droge lieferte so 4.750 F. D. Der Preßrückstand des 1. Extraktes, mit weiteren 100 ccm Wasser vier Stunden geschüttelt, gab bei der Auswertung in 1 ccm noch 30 F. D. oder in 1 g Droge 750 F. D. Im Anschluß daran wurde wiederum der Rückstand des 2. Kaltextraktes erst mit 100 ccm 50%igen Alkohols, sodann der Rückstand dieser 3. Fraktion mit 100 ccm abs. Alkohol 24 Stunden bei 35° im Brutschrank digeriert. Beide Alkoholextrakte ergaben nur geringe Mengen wirksamer Bestandteile, die am ganzen Frosch nicht mehr nachgewiesen werden konnten. Der 3. Extrakt erwies sich am isolierten Froschherzen noch als wirksam, während der 4. Extrakt nur noch schwache Giftwirkung zeigte. Der 3. Extrakt enthielt schätzungsweise etwa 250 F. D. auf 1 g Droge. Insgesamt wurden bei dieser fraktionierten Extraktion aus 1 g Droge etwa 5.750 F. D. erhalten, davon rund 95% mit kaltem Wasser.

Das Auffälligste an diesem Gesamtergebnis ist wohl, daß die Auswertung der Handelsdroge nahezu mit den Resultaten Straubs übereinstimmt, der aus 1 g seiner Droge bei verschiedenen Versuchen etwa 5.000 F. D. pro 1 g erhielt.

Es wurde nun weiterhin geprüft, wie das Lösungsverhältnis dieser stark wasserlöslichen Stoffe in Alkohol verschiedener Konzentration war. Zu diesem Zwecke wurden wieder Tinkturen mit 50%ig. und abs. Alkohol angesetzt, fernerhin die fein gepulverte Droge einer Soxhletextraktion mit siedendem abs. Alkohol unterworfen. Bei der Auswertung ergab sich für die Tinktur in verdünntem Alkohol ein Wert von 450 F. D. pro ccm entprechend 4.500 F. D. pro 1 g Droge, während die Tinktur mit abs. Alkohol pro ccm nur 300 F. D. oder pro 1 g Droge 3.750 F. D. enthielt. Wiederum zeigte es sich, daß für die Bereitung eines möglichst wirksamen Extraktes aus dem Oleanderblatt sich verdünnter Alkohol am besten eignet.

Ebenso wie die aus der Blattsorte I hergestellte Tinktur in abs. Alkohol ist die mit abs. Alkohol bereitete Tinktur aus den Blättern der Sorte II weniger wirksam als die Tinkturen mit verdünntem Alkohol. Immerhin enthält die Tinktur mit abs. Alkohol

aus den Blättern der Sorte II noch etwa 65% der Gesamtwirksamkeit.

Dagegen ergab eine 10 stündige Extraktion von 4 g Handelsdroge im Soxhlet mit siedendem abs. Alkohol für 1 g Droge nur 3.000 F. D., d. h. ca. 52 % der Gesamtwirksamkeit. Ein Parallelversuch mit 24 stündiger Extraktion ergab praktisch dieselben Werte. Ganz ähnliche Resultate erhielt Straub [18]) bei der Soxhletextraktion der von ihm untersuchten Oleanderblätter. Straub neigt deshalb „zu der Annahme, daß der Alkohol entweder Glucosid zerstört (besonders bei Soxhletextraktion mit siedendem Alkohol) oder es teilweise in eine Form überführt, in der es weder Alkohol — noch wasserlöslich ist". Straub bringt diese Erklärungsmöglichkeit jedoch nur mit Vorbehalt.

Die Frage, ob der Alkohol Glucosid zerstört, wird dadurch noch kompliziert, daß andrerseits nach Untersuchungen von Heffter [19]), Joachimoglu [20]) und de Lind van Wijngaarden [21]) bei längerer Soxhletextraktion von Digitalisblättern beträchtliche Wirksamkeitssteigerungen beobachtet werden konnten.

Versuche mit Blattsorte III.

Mit Rücksicht auf eine evt. therapeutische Verwendung des Oleander [22]) war es nun von besonderem Interesse, wie es sich mit der Wirksamkeit von Blättern des in Deutschland häufig als Zierstrauch wachsenden Oleanders verhielt. Zu dem Zwecke wurden Oleanderblätter aus einer Würzburger Gärtnerei in frischem Zustande in der üblichen Weise extrahiert. Die Blätter wurden fein zerkleinert und in einer Probe durch scharfes Trocknen ein Wassergehalt von annähernd 64% ermittelt.

5,5 g frische Blätter der Sorte III (entspr. 2 g Trockendroge) wurden zunächst 6 Stunden mit 50 ccm Wasser geschüttelt. Die Auswertung am Frosch ergab hier pro ccm 100 F. D., d. h. 1 g Trockendroge enthielt 2.500 F. D. Der Preßrückstand wurde nun nochmals mit 50 ccm verdünntem Alkohol 24 Stunden im Brutschrank bei 35° digeriert. Auch dieser 2. Extrakt besaß noch eine Wirksamkeit von 40 F. D. pro 1 ccm, 1 g Trockendrogenrückstand also = 1.000 F. D. Insgesamt wurde also bei

---

[18]) Straub, a. a. O.
[19]) Heffter, a. a. O.
[20]) G. Joachimoglu, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **86**, 307 (1920).
[21]) C. de Lind van Wijangaarden, Arch. exp. Path. u. Pharmakol. **114**, 21 (1926).
[22]) Oefele (a. a. O. 9) empfiehlt in Fällen, in denen Digitalis versagt, ein Infus von frischen einheimischen Oleanderblättern.

dieser fraktionierten Wasser - Alkohol - Behandlung pro 1 g Trockendroge 3.500 F. D. erhalten.

Weiterhin wurden 5,5 g Frischdroge mit 10 ccm 50%ig. Alkohol 24 Stunden im Brutschrank bei 35° digeriert. Schon diese einmalige Extraktion lieferte bei der Auswertung für 1 ccm 160 F. D. also für 1 g Trockendroge 4.000 F. D. Die außerdem vorgenommene Soxhletextraktion mit siedendem Alkohol — 5,5 g Frischdroge, 200 ccm abs. Alkohol 4 Stunden extrahiert — brachte dasselbe Ergebnis, für 1 g Trockendroge 4.000 F. D. Mithin erwies sich in diesem Falle ebenso wie bei den Blättern der Sorte I, die Soxhletextraktion als erschöpfend.

Übersicht der Ausbeuten nach verschiedenen Extraktionsverfahren.

Aus 1 g Trockendroge extrahierbar:

Blattsorte	mit Kaltwasser		mit 50%ig. Alk.		m. kalt.abs.Alk.		m. sied.abs.Alk. (Soxhlet)	
	F. D.	%	F. D.	%	F. D.	%	F. D.	%
1. Neapelblätter	2.125	53	4.000	100	3.000	75	4.000	100
2. Handelsdroge	5.500	95	4.500	78	3.750	65	3.000	52
3. Würzb. Blätter	2.500	63	4.000	100	—	—	4.000	100

Als auffälligstes Ergebnis zeigt obige Zusammenstellung zunächst eine weitgehende quantitative Übereinstimmung der Blattsorten I und III bezüglich ihrer wirksamen Bestandteile. Beide Blattsorten wurden in vollkommen bezw. nahezu frischem Zustande verarbeitet. Es erscheint daher verständlich, daß die Extrahierbarkeit mit verschiedenen Lösungsmitteln bei beiden Blattsorten praktisch dieselbe war. Auffallend ist die hohe Wasserlöslichkeit der wirksamen Stoffe der Blattsorte II. Es liegt so die Vermutung nahe, daß es sich hier um Stoffe von etwas anderem chemischen Charakter handelt; evt. spielt das Straubsche Phenolglucosid hier eine Rolle. Auch wäre es möglich, daß hier die Art der Trocknung und Lagerung von Einfluß ist. Auffällig bleibt aber der rund 50% höhere Wirkungswert der Blattsorte II gegenüber den beiden anderen Sorten. Sehr überraschend ist es, daß die einheimischen Oleanderblätter trotz der zweifellos anderen Verhältnisse im Bezug auf Klima, Boden und Erntezeit den südländischen an Giftigkeit gleich kommen. Die gleichen Wirkungswerte der beiden Drogen bei Extraktion mit 50%ig. Alkohol und bei Soxhletextraktion mit siedendem abs. Alkohol machen fernerhin eine qantitative Ausbeute der wirksamen Stoffe wahrscheinlich.

Hämolyse-Versuche.

Während der Aufarbeitung der verschiedenen Drogen sollte gleichzeitig festgestellt werden, ob die Oleanderauszüge viel-

leicht erhebliche Mengen hämolysierender Stoffe (Saponine etc.) enthielten, welche evt. einen Teil der Giftwirkungen ausmachen konnten. Bekanntlich enthalten die meisten Drogen der Digitalisreihe, besonders Helleborus, erhebliche Mengen von Saponinen.

Die Versuche wurden mit einer 0,5%ig. Aufschwemmung gewaschener Rinderblutkörperchen angestellt. Dabei wurden folgende 4 Extrakte in je 10 Verdünnungen von 1:5 bis 1:1.000 verwendet:

Probe I: 1. 4%ig. Kaltwasserextrakt der Blattsorte II.
„ II: Oleandertinctur mit 50%ig. Alkohol der Blattsorte I.
„ III: Kaltwasserextrakt der Blattsorte III.
„ IV: Oleanderextrakt mit 50%ig. Alkohol der Blattsorte III.

An der Tabelle über die Hämolyseversuche (vgl. weiter unten) fällt auf, daß der stark wirksame wäßrige Auszug der Blattsorte II auch in den stärkeren Konzentrationen keine Hämolyse bewirkte. Dagegen hämolysierte der ebenfalls wäßrige Kaltextrakt der Blattsorte III bis zur Verdünnung 1:10. Bei Probe IV erfolgte noch in der Verdünnung 1:25 Hämolyse, bei der allerdings der Alkoholgehalt von 2% noch beteiligt sein kann. Probe II hämolysierte noch in der Verdünnung 1:100, so daß hier der Alkoholgehalt von 0,5% wohl keine Rolle mehr spielte. Jedenfalls zeigen die Versuche, daß die hämolysierende Wirkung der Oleanderextrakte und der verschiedenen Blattsorten nicht parallel geht mit dem im Froschversuch ermittelten Giftwert. Die hämolytische Grenzkonzentration enthielt bei Probe II 4 F. D., bei Probe IV 6 F. D., bei Probe III 10 F. D. im ccm. Bei Probe I trat sogar mit 40 F.D. im ccm noch keine Hämolyse ein.

Übersicht der Hämolyseversuche.

Verdünnung	Probe I	Probe II	Probe III	Probe IV
1:5	40 F. D. keine Hämolyse	Hämol. n. 1 Std.	schwache Häm. n. 6 Std.	Häm. n. 2 Std.
1:10	„ „	„ „ 1 „	„ 10 F. D.	„ „ „ 6 F. D.
1:25	„ „	„ „ 2 „	keine Hämolyse	schwache Häm. n. 6 Std.
1:50	„ „	„ „ 3 „	„ „	keine Hämolyse
1:75	„ „	schw. Häm. n. 6 Std. 4 F. D.	„ „	„ „
1:100	„ „	„ „ „	„ „	„ „
1:250	„ „	keine Hämolyse	„ „	„ „
1:500	„ „	„ „	„ „	„ „
1:750	„ „	„ „	„ „	„ „
1:1000	„ „	„ „	„ „	„ „

Versuche an der Katze.

Nachdem die hohe Wirksamkeit der Oleanderextrakte am ganzen Frosch nachgewiesen worden war, sollte nunmehr die Giftigkeit für den Warmblüter geprüft werden.

Hierbei wurde nach der Methode von Hatcher-Magnus [23]) verfahren, nach der eine verdünnte Giftlösung aus einer graduierten Bürette mittels einer Kanüle in die vena femoralis des Versuchstieres langsam infundiert wird. Nach Aethernarkose wurde bei den zu Versuchen verwendeten Katzen die Tracheotomie ausgeführt und bei künstlicher Atmung infundiert. Um eine Einwirkung der Narkose auf das Herz auszuschalten, wurde dieselbe immer möglichst flach gehalten. Ebenso wurde die Infusionsgeschwindigkeit auf etwa 1 ccm pro Min. reguliert. Für die Titration an der Katze wurde ein möglichst wirksamer Extrakt, nämlich die Tinctur in 50%ig. Alkohol der Blattsorte II in einer Verdünnung 1:40 bezw. 1:80 verwendet.

Nach einigen orientierenden Vorversuchen wurde bei 3 Katzen eine mittlere Dosis letalis minima von 0,26 ccm Tinctur pro kg Katze ermittelt (vgl. folgende Tab.).

Titrationen an der Katze.

Gewicht	Tod nach ccm d. Verd. 1:40	Tod nach ccm Tinct. pro kg Tier
2,5 kg	29,5 ccm	0,295 ccm
2,5 „	23,5 „	0,235 „
2,5 „	24,5 „	0,245 „
	Im Durchschnitt:	**0,258 ccm** Tinctur

Weiterhin wurde geprüft ob die Oleanderextrakte am Warmblüter eine der Digitalis ähnliche kumulative Wirkung hervorriefen. Zu diesem Zwecke wurde in der üblichen Weise den Versuchstieren 50% obiger D. l. m. in Form einer Tincturverdünnung 1:10 langsam in die Vena femoralis eingeführt. Einige Zeit nach der Injektion trat bei den Tieren starker Brechreiz auf, von dem sie sich aber bald wieder erholten. 4 Tage nach dieser ersten Dosis wurde bei den vorbehandelten Katzen die Infusion einer Tincturverdünnung 1:80 wie bei den ersten Titrationen vorgenommen. Bei einzelnen Tieren wurden während des Versuches Erbrechen (bei einem Tiere 2 mal) und Durchfälle beobachtet, wohl eine Nebenwirkung des Oleanderextraktes. Der Tod des Tieres wurde an dem Aufhören der Herztätigkeit, einem plötzlich auftretendem Krampf der Atemmuskulatur und dem Er-

[23]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **112**, 252 (1926).

löschen der Cornealreflexe erkannt. Diese Symptome traten aber nicht immer gleichzeitig auf. Auch konnte in einzelnen Fällen nicht sofort mit Sicherheit der Herzstillstand festgestellt werden. Bei der Sektion stand das Herz stets in Diastole, wie es auch von gleichartigen Versuchen mit der Digitalis beschrieben ist. Die Versuche hatten das in folgender Tabelle zusammengestellte Ergebnis.

Da 1 ccm der Tinctur 450 F. D. enthält, so beträgt die D. l. m. pro kg Katze durchschnittlich 116 F. D.

Die Hygieneorganisation des Völkerbundes hat Wertbestimmungen von 3 Sorten Digitalisblättern an Fröschen und Katzen veranlaßt [24]), deren Vergleich ergibt, daß für Digitalisblätter durchschnittlich die D. l. m. pro kg Katze 122 F. D. beträgt; dieser Wert stimmt praktisch mit dem oben für eine Oleandertinktur gefundenen überein. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung der Tabelle S. 12, daß die Blattsorte II für Katzen 3 mal so giftig ist wie offizinelle Digitalisblätter, die in 1 g bekanntlich ca. 2.000 F. D. enthalten sollen.

Kumulationsversuche an Katzen.

Gewicht	Vordosis ccm der Verdünnung 1 : 10	Tod nach ccm der Verdünnung 1 : 80	Tod nach % der D. l. m.
1,5 kg	1,95 ccm	17,5 ccm	56%
1,7 „	2,21 „	33,0 „	93%
2,8 „	3,64 „	41,0 „	70%
		Im Durchschnitt:	**73%**

Am 4. Tage nach Verabreichung der Vordosis waren durchschnittlich 73% der früher ermittelten Dos. let. min. bis zum Herztod erforderlich. Von den als Vordosis injizierten 50% der D. l. m. waren also nach 4 Tagen noch 27%, d. h. etwas mehr als die Hälfte nachweisbar.

Hatcher [25]) fand bei Kumulationsversuchen mit g-Strophanthin und Digitalissubstanzen, daß bei g-Strophanthin nach 5 Tagen die Vordosis überhaupt nicht mehr nachweisbar war. Bei Digitoxin fand er nach 5 Tagen noch $^{4}/_{5}$ der Vordosis, bei einem Infus aus Digitalisblätter noch rund $^{2}/_{3}$ der Vordosis.

Wenn auch die oben beschriebenen Kumulationsversuche mit Oleander kein abschließendes Urteil erlauben, so kann doch daraus geschlossen werden, daß der untersuchte Oleanderauszug sicher stärker kumulierte als g-Strophanthin. Es besteht eine er-

[24]) E. Knaffl-Lenz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **135**, 259 ff. (1928).
[25]) Hatcher, Arch. of Internal. Medicine **X**, 268 (1912).

hebliche Annäherung an Hatchers Wert für das Digitalisinfus. Die kumulative Wirkung des letzteren beruht hauptsächlich auf seinem Gehalte an Digitoxin.

Um nun zu prüfen, ob in dem Oleanderblatt ein dem Digitoxin ähnlicher stark kumulierender Stoff enthalten sei, wurden zahlreiche Versuche am isolierten Froschherzen ausgeführt.

Versuche am isolierten Froschherzen.

Für die folgenden Versuche wurden Herzen von unterfränkischen Grasfröschen in der Straubschen Anordnung verwendet. Diese Untersuchungen wurden ebenso wie die Auswertungen der Oleanderextrakte am ganzen Frosch in den Monaten November 1930 bis Februar 1931 vorgenommen.

Versuche mit Oleanderextrakten am isolierten Herzen sind in der Literatur bisher anscheinend nicht beschrieben. R. Krailsheimer [26]) hat lediglich einige Versuche mit Oleandrin am Williamsapparat ausgeführt.

Die bei den Versuchen erhaltenen Kurven hatten im allgemeinen ein den Digitaliskurven entsprechendes Aussehen. Unabhängig von der Art der Herstellung der Extrakte führten Lösungen, die in 1 ccm ca. 3 F. D. enthielten im Durchschnitt in 8 Min. zu tonischem Ventrikelstillstand. Jedoch ergaben sich bezüglich der Auswaschbarkeit dieses Stillstandes Unterschiede bei den verschiedenen Blattsorten.

Besonders leicht auswaschbar waren verschiedene Extrakte aus der Blattsorte II. Denn es genügte manchmal ein einfaches Auswechseln der Giftlösung gegen Froschringer oder ein kurz dauerndes Auswaschen um den Ventrikel wieder zum Schlagen zu bringen. Dagegen war bei Versuchen mit einem Kaltwasserextrakt aus Blättern der Blattsorte III schon ein mehrfaches Auswaschen notwendig. Eine vollkommene Erholung des Herzens wurde dabei nicht erzielt. Bei den Extrakten aus Blättern der Blattsorte I bot sich ein ähnliches Bild. Auch hier war der Ventrikelstillstand nur durch häufigeres Auswaschen zu beheben. Stammte die Giftlösung von einem alkoholischen Extrakt, so war es in manchen Fällen besonders schwierig, wieder eine einigermaßen normale Schlagfolge des Ventrikels zu bewirken. Wirkten dabei auf das isolierte Herz mehr als 3 F. D. ein, so trat der Stillstand schneller ein und war nur sehr schwer oder gar nicht zu beheben.

---

[26]) Krailsheimer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **62**, 301 (1910).

Ein im Institut aus den Blättern der Sorte I isoliertes Präparat von reinem kristallisiertem Oleandrin gab schon in einer Verdünnung von 1:200.000 einen Stillstand, der trotz einstündigen Auswaschens nicht aufzuheben war. Dagegen konnte nach Vergiftung mit einer Oleandrinlösung 1:400.000 durch fortgesetztes Auswaschen der Ventrikel nach ¾ Stunden wieder zum Schlagen gebracht werden; nach weiteren 2 Stunden schlug dieses Herz annähernd normal.

Die bis jetzt beschriebenen Kurven der mit Oleanderextrakten behandelten Herzen zeigten alle mehr oder weniger dasselbe Bild wie die Kurven nach Behandlung mit reinem Oleandrin. Das Bild ist hier im wesentlichen dasselbe wie bei Vergiftung mit den reinen Digitalisglukosiden Digitoxin, Gitoxin und Gitalin crystallisatum. Sehr eigentümliche Erscheinungen wurden nun bei Vergiftung des isolierten Froschherzens mit der Tinktur (in abs. Alkohol) aus Blättern der Sorte II Verdünnung 1:100 beobachtet. Diese Verdünnung enthält im ccm ca. 3 F. D., führte aber nicht zum Ventrikelstillstand. Es trat hier ein wiederholtes An- und Abschwellen des Ventrikeltonus auf, das in der Kurve zu einem eigentümlichen Wellenbild führte. Bei diesen Versuchen konnte durch Auswaschen der Ventrikel sehr leicht wieder zu normalem Schlagen gebracht werden. Es ist nun interessant, daß ähnliche Kurven mit isolierten Herzen erhalten werden, die mit gewissen Geninen (d. h. den zuckerfreien Grundstoffen) von Digitalisglukosiden vergiftet wurden. Cloetta [27]) hat derartige Kurven mit Gitoxigenin (von ihm Bigitaligenin genannt) und Gitaligenin erhalten. Auch diese Vergiftungen waren durch Auswaschen leicht zu beheben.

Da nun chemische Beziehungen zwischen Gitoxin, Gitalin crist. und Oleandrin sicher nachgewiesen sind, so könnte man nach diesem auffälligen Kurvenbild vermuten, daß ihm ein Gehalt an Oleandergenin zugrunde liegt. Auffällig ist, daß diese Kurven nur mit der abs. alkoholischen Tinktur aus Blättern der Sorte II erhalten wurden. Dabei betrug der Giftwert dieser Tinktur nur etwa 70% der Gesamtwirksamkeit der Droge und die Giftigkeit des Soxhletauszuges mit siedendem abs. Alkohol sogar nur 52% der Gesamtwirksamkeit. Es wäre möglich, daß bei dieser Droge ein Teil der wirksamen Stoffe in einer chemischen Form vorliegt, aus der durch abs. Alkohol Genin frei gemacht werden kann. Ein solcher Vorgang würde sowohl das Auftreten der eigentümlichen „geninähnlichen" Kurven erklären, als auch die auffällige Unter-

---

[27]) Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **112**, 320 (1926).

wertigkeit der abs. alkoholischen Auszüge dieser Droge. Denn es ist bekannt, daß bei Zerlegung der in den Digitalisdrogen enthaltenen Herzgifte in Genine die Giftigkeit beträchtlich abnimmt.

Ob bei den Blättern der Sorte II tatsächlich eine chemisch exakt definierbare „Alkoholyse" eintritt, bedarf allerdings noch genauerer Untersuchung. Immerhin scheinen aber die vorstehenden Befunde einen Weg zur Klärung dieser merkwürdigen Verhältnisse anzudeuten.

Bei den Versuchen an isolierten Froschherzen — sofern nicht allzu hohe Giftkonzentrationen einwirkten — wurde kein Extrakt gefunden, der einen absolut irreversiblen Herzstillstand bewirkt hätte. Dies entspricht dem Verhalten von Gitoxin und Gitalin cryst., die nach de Giacomi [28]) zu etwa 40—60% auswaschbar sind, während eine Digitoxinvergiftung absolut irreversibel ist. Daraus kann geschlossen werden, daß in den untersuchten Blattsorten ein Stoff vom Typ des Digitoxins fehlte, oder zum mindesten nicht in erheblicher Menge vorhanden war.

Vielmehr deutet alles darauf hin, daß die wirksamen Stoffe im wesentlichen der Gruppe Oleandrin, Gitoxin, Gitalin cryst. angehören.

Zusammenfassung.

Die Untersuchungen wurden an drei Sorten Oleanderblättern, frischen Blättern aus Neapel und Würzburg und aus dem Handel bezogenen trockenen Blättern in den Monaten November 1930 bis Februar 1931 ausgeführt.

1. Bei Bestimmung an Fröschen und Katzen betrug die Wirksamkeit, bezogen auf Trockendroge, das 2- bis 3fache der Wirksamkeit offizineller Digitalisblätter.

2. Im Gegensatz zu den Angaben in der Literatur gibt es Oleanderblätter, bei denen ein großer Teil der wirksamen Substanz nur mit Alkohol extrahierbar ist. Daneben gibt es auch Oleanderblätter, deren wirksame Bestandteile vollkommen in Wasser löslich sind.

3. Es gibt, wie die Versuche an Würzburger Material zeigen, einheimische Oleanderblätter, die an Giftigkeit südländischen gleichkommen.

4. Auszüge aus Oleanderblättern besitzen an Katzen eine Kumulationswirkung, die geringer ist, als die kumulative Wirkung eines Digitalisinfuses, aber stärker als die von g-Strophanthin.

---

[28]) de Giacomi, a. a. O.

5. Reines kristallisiertes Oleandrin führt am isolierten Froschherzen noch in der Verdünnung 1:400.000 zu tonischem Stillstand, der aber durch mehrstündiges Auswaschen mit Ringerlösung völlig reversibel ist. Ähnlich verhalten sich Extrakte aus den Oleanderblättern.

6. Ein dem Digitoxin ähnlicher, am Froschherzen zu irreversiblem Stillstand führender Stoff ist in den Oleanderblättern in nennenswerter Menge nicht vorhanden.

7. Ein geringer Gehalt an hämolysierenden Stoffen wurde nur in Extrakten der frischen Blätter, besonders in den Blättern aus Neapel nachgewiesen, dagegen nicht in einem sehr herzwirksamen Extrakt der Handelsdroge. Es geht also der Gehalt an hämolysierenden Substanzen bei den untersuchten Blattsorten nicht parallel mit den am ganzen Frosch ermittelten Giftwerten.

Lebenslauf.

Am 10. April 1900 wurde ich, Heinrich Hartwig, als Sohn des Marinekonstruktions-Ingenieurs Heinrich Hartwig zu Wilhelmshaven geboren.

Im Juni 1918 legte ich am Kaiser Wilhelm-Gymnasium (Realgymnasium) die Notreifeprüfung ab. Anschließend erledigte ich meine Militärdienstzeit beim Ersatz-Bataillon Fußart.-Regt. Nr. 25, Oldenburg. Nach meiner militärischen Entlassung studierte ich im Sommer-Semester 1919 Medizin an der Universität Kiel. Ab 1920 wandte ich mich dem Apothekerberufe zu und bestand nach Studium in Heidelberg und Rostock im Februar 1926 das pharmazeutische Staatsexamen (Rostock).

Nach 1½jähriger Apothekertätigkeit widmete ich mich wieder dem Medizinstudium in Rostock (1), Würzburg (6) und Wien (1). Die Medizinische Vorprüfung bestand ich im Februar 1929, das medizinische Staatsexamen im Dezember 1931, beides in Würzburg.

Hiermit versichere ich ehrenwörtlich, daß ich fremde Hilfsquellen, außer den in meiner Arbeit angegebenen, nicht benutzt habe.

Heinrich Hartwig.